

Д.С. ТРЕТЬЯК, К.А. АБДИН, А.А. МАКАРОВ, А.П. ТРУХАН,
А.И. ДОБРЯНЕЦ



АВТОМАТИЧЕСКИЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

432 Главный военный клинический медицинский
центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск,
Республика Беларусь

Цель. Определить возможность применения автоматического плазмафереза у пациентов с COVID-19-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонией.

Материал и методы. Проведен анализ лечения трех пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией с применением аппарата для автоматического плазмафереза Autopheresis-C, США. Возраст пациентов составил 47, 49 и 55 лет. У пациентов в анамнезе имелись факторы, отягчающие течение пневмонии (сахарный диабет, хроническая кардиоваскулярная патология с сердечной недостаточностью, ожирение). Состояние всех пациентов оценивалось как тяжелое. Оценка эффективности методики проводилась через 6 часов после манипуляции и включала в себя общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемодинамические параметры, объективные данные.

Результаты. После проведения первой манипуляции автоматического плазмафереза у всех пациентов происходило снижение температуры, уровня дыхательной недостаточности, что сопровождалось повышением сатурации гемоглобина, также отмечалось уменьшение выраженности одышки, что послужило поводом для вывода пациентов из prone-позиции. У всех было отмечено снижение артериального давления. Положительные изменения гемодинамической ситуации были основанием для снижения дозировки гипотензивных лекарственных средств. Наряду с этим в процессе манипуляции у всех пациентов было отмечено постепенное уменьшение выраженности тахикардии: регистрировалось уменьшение ЧСС. На вторые сутки после манипуляции снижались основные показатели крови: снижался лейкоцитоз, С-реактивный белок. Наблюдаемые положительные эффекты способствовали раннему переводу (на 10-15-е сутки) пациентов из отделения интенсивной терапии и реанимации в общесоматические отделения учреждения.

Заключение. Раннее включение в комплексную терапию пациентов с COVID-19-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонией автоматического плазмафереза, приводит к стабилизации гемодинамических показателей, нивелированию выраженности дыхательной недостаточности, что давало возможность избежать перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких.

Ключевые слова: COVID-19, двусторонняя полисегментарная пневмония, автоматический плазмаферез, функционально-метаболические нарушения, SARS-CoV-2

Objective. To determine the possibility of using automatic plasmapheresis in patients with COVID-19-associated bilateral polysegmental pneumonia.

Methods. The treatment of three patients with COVID-19-associated pneumonia with application of the Autopheresis-C automatic plasmapheresis machine (the USA) has been analyzed. The patients' age was 47, 49 and 55 years. The patients' case histories included factors aggravating the course of pneumonia (diabetes mellitus, chronic cardiovascular pathology with heart failure, obesity). The condition of all patients was severe. The effectiveness estimation of the given technique was carried out 6 hours after the manipulation and included a general clinical blood test, a biochemical blood test, hemodynamic parameters, and objective data.

Results. After the first application of automatic plasmapheresis, all patients occurred a decrease in temperature and the level of respiratory failure, which was accompanied by an increase in hemoglobin saturation; a decrease in the severity of dyspnea was also reported, which was the reason for the changing patient position from prone to supine. All patients had a blood pressure reduction. Positive changes in the hemodynamic situation were the basis for reducing the dosage of antihypertensive drugs. Along with this, in the course of manipulation, a gradual decrease in the severity of tachycardia was noted in all patients: a reduction of heart rate was recorded. On the second day after the manipulation, the main blood parameters (leukocytosis, c-reactive protein) decreased. The observed positive effects contributed to the early transfer (by 10-15 days) of patients from the intensive care unit to the general somatic departments.

Conclusion. The early inclusion of automatic plasmapheresis in the complex therapy of patients with COVID-19-associated bilateral polysegmental pneumonia leads to the stabilization of hemodynamic parameters, decline of the severity of respiratory failure, which made it possible to avoid the mechanical ventilation.

Keywords: COVID-19, bilateral polysegmental pneumonia, automatic plasmapheresis, functional and metabolic disorders, SARS-CoV-2

**Научная новизна статьи**

Впервые показана клиническая эффективность методики автоматического плазмафереза в рамках комплексной терапии COVID-19-ассоциированной полисегментарной пневмонии, выражающаяся в уменьшении проявлений функционально-метаболических нарушений со стороны жизненно важных систем поддержания гомеостаза. Установлено, что включение в комплексную терапию данной технологии способствовало стабилизации респираторных и гемодинамических показателей, что позволило избежать перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких.

What this paper adds

For the first time, the clinical effectiveness of the method of automatic plasmapheresis in the framework of the complex therapy of COVID-19-associated polysegmental pneumonia is shown, which is expressed in a decrease in the manifestations of functional and metabolic disorders of vital systems for maintaining homeostasis.

It was found that the inclusion of this technology in the complex therapy contributed to the stabilization of respiratory and hemodynamic parameters, which made it possible to avoid the mechanical ventilation.

Введение

Плазмаферез (ПФ) (плазма+удаление) — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на заборе плазмы пациента с замещением ее компонентами и препаратами крови и/или кровозаменителями. Метод плазмафереза является простым в выполнении, обладает наименьшей травматичностью, относительной дешевизной, не уступая при этом в эффективности большинству других методов [1].

Вмешательство в среду, через которую в организме достигается поддержание гомеостатического равновесия, приводит к многообразным эффектам, таким как детоксикация, рео- и иммунокоррекция, повышение чувствительности к эндогенным и медикаментозным веществам, улучшение условий диффузии газов и активация перемещения различных веществ в жидких средах организма [2].

Индивидуальный подбор трансфузионной и медикаментозной программы потенцирует действие плазмафереза, позволяя снизить его возможные отрицательные эффекты.

ПФ применяется более чем при 200 различных заболеваниях. Как правило, фактор, подлежащий элиминации, является недиализируемым. Это могут быть антитела, иммунные комплексы, нормальные метаболиты, экзогенные токсины или чаще всего неизвестные медиаторы воспаления.

Во время лечебного плазмафереза может быть удалено от 30 до 90% объема циркулирующей плазмы за 1-4 часа проведения манипуляции. Тем не менее, многие из патологических субстратов находятся в экстраваскулярном пространстве или в тканях, и тогда может произойти быстрый возврат их уровня в крови к исходному. Поэтому лечебный плазмаферез

следует рассматривать как элемент комплексной терапии основного заболевания.

В XXI веке медицина впервые столкнулась с проблемой лечения тяжелых пневмоний, вызванных COVID-19 (SARS-CoV-2), при прогрессировании которых возникает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [3] с последующим переводом пациентов на искусственную вентиляцию легких, нередко заканчивающуюся гибелью пациента. Также известно, что в основе патогенеза осложнений, вызванных COVID-19-ассоциированной пневмонией, лежит так называемый «цитокиновый шторм». Методика автоматического лечебного плазмафереза позволяет извлечь патологические цитокины (IL 1-6-8, ФНО α) [4, 5, 6, 7].

Цель Определить возможность применения автоматического плазмафереза у пациентов с COVID-19-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонией.

Материал и методы

Проведен анализ лечения трех пациентов с COVID — 19 ассоциированной пневмонией с применением аппарата для автоматического плазмафереза Fenwal AUTOPHERESIS-C (США). Возраст пациентов составил 47, 49 и 55 лет. В анамнезе у всех имелись факторы, отягчающие течение пневмонии (сахарный диабет, хроническая кардиоваскулярная патология с сердечной недостаточностью, ожирение). Все пациенты были с тяжелой формой COVID-19, подтвержденной соответствующими исследованиями биологического материала. Состояние пациентов оценивалось как тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена тяжелой пневмонией, подтвержденной рентгенографией, с признаками дыхательной недостаточности, слабостью, одышкой (ЧД 22/мин.), SpO₂93,

наличием острого ОРДС, индекс оксигенации (ИО) составлял ≤ 300 мм рт. ст., без респираторной поддержки.

Перед подключением к аппарату пациентам был установлен центральный венозный катетер в яремную вену. Для гепаринизации контура применялся 5% раствор гепарина (25 МЕ) на растворе NaCl 0,9% — 200,0, скорость эксфузии составила $130 \pm 5,1$ мл/мин., скорость инфузии (возврата) $110 \pm 4,1$ мл/мин., эксфузия плазмы $950 \pm 5,0$ мл. С учетом волемического эффекта свежзамороженной плазмы (СЗП) и с целью снижения перегрузки левых отделов сердца, замещение эксфузионной плазмы происходило в эквиваленте 1:1 раствором NaCl 0,9%, с последующей трансфузией 200 мл раствора Альбумина 10%. Количество манипуляций — от двух до трех. Одному пациенту было выполнено 2 манипуляции, последующим двум — 3 манипуляции. Интервал между процедурами составлял 2-3 дня. Пациентам был налажен суточный мониторинг параметров гемодинамики (регистрация информации с периодичностью 20 минут). Исследование показателей крови проводилось через каждые 6 часов.

Результаты

Пациенты поступили в ОРИТ на 2-3-и сутки из общесоматических отделений. Все пациенты проходили курс интенсивной терапии.

У всех клиническая симптоматика была схожей. Отмечались бледность и влажность кожных покровов, одышка (частота дыхательных движений составляла $25 \pm 2,0$ в мин. ($M \pm$)), акроцианоз. Это состояние также сопровождалось гектическим типом температурной реакции с обильным потоотделением. У всех пациентов наблюдалось появление респираторного дистресс-синдрома (ИО 250 мм рт.ст.).

Прогрессирующая дыхательная недостаточность сопровождалась резким снижением сатурации гемоглобина ($< 90\%$). Пациенты находились в прон-позиции. У двоих регистрировалась выраженная гипертензия: АД систолическое в среднем составило 150 мм рт.ст., АД диастолическое — 100 мм рт. ст., сердечный индекс — $> 3,5$ л/мин/м². Резкая гипертензивная реакция сопровождалась тахикардией, которая колебалась в достаточно широком диапазоне: от 110 до 150 ударов в минуту; в среднем этот показатель составил 124 удара в минуту.

Со стороны показателей крови наблюдались следующие изменения: выраженный лейкоцитоз ($21,0 \times 10^9$ /л), незначительное снижение

уровня гемоглобина (до $110 \pm 10,0$ г/л), снижение тромбоцитов с (200×10^9 /л до 110×10^9 /л), С-реактивный белок 35 г/л.

После консилиума, учитывая прогрессирующее ухудшение состояния, было принято решение о проведении низкообъемного плазмафереза (30% объема циркулирующей плазмы). Уже после проведения первой манипуляции ПФ происходило снижение температуры, уровня дыхательной недостаточности, что сопровождалось повышением сатурации гемоглобина с 86 до 95%, также отмечалось уменьшение выраженности одышки, что послужило поводом для вывода пациентов из прон-позиции.

Следует отметить, что у всех было отмечено снижение артериального давления. Позитивные изменения гемодинамической ситуации были основанием для снижения дозировки гипотензивных лекарственных средств. Наряду с этим в процессе манипуляции у всех пациентов было отмечено постепенное уменьшение выраженности тахикардии: регистрировалось уменьшение ЧСС с 104,8 удара в минуту до 85,2 удара в минуту.

На вторые сутки после манипуляции снижались основные показатели красной крови: снижался лейкоцитоз с $21,0 \times 10^9$ /л до $17,0 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок с 35 г/л до 21 г/л.

Наблюдаемые положительные эффекты способствовали раннему переводу пациентов из ОРИТ в перепрофилированные отделения учреждения на 10-15-е сутки.

Обсуждение

Известно, что вирусный агент индуцирует воспалительные, сосудистые, иммунологические и другие реакции. Одной из защитных систем макроорганизма является система комплемента, обладающая чувствительностью к широкому кругу экзо- и эндогенных факторов. Система комплемента отличается высокой адаптированностью к вирусам, так как способна активироваться по двум путям: классическому (через компонент C1, липидом А) и альтернативному (через компонент C3, полисахаридным комплексом).

Под влиянием липида А нарушается проницаемость мембран эритроцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, как следствие, происходит выброс в кровоток медиаторов воспаления — цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, 6, 8 и др.) [3, 4]. По данным литературных источников было отмечено, что ФНО- α может вызывать такие клинические эффекты, как шок, гипотензия, лихорадка, проявление полиорганной

недостаточности. Патобиологические эффекты ФНО проявляются в виде метаболического ацидоза, геморрагических некрозов, тяжелой интерстициальной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, кровоизлияний во внутренние органы.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ФНО- α , являясь первичным эндогенным медиатором, способен активировать реакции цитокинового каскада, потенцирующие эффекты друг друга. Именно эти факты послужили основанием для рассмотрения ФНО- α , ИЛ-1, 6, 8 в качестве основных маркеров, которые обуславливают развитие ОРДС, в том числе ФНО- α — в качестве медиатора, отвечающего за токсические эффекты [5, 6, 7].

Основываясь на приведенных положениях, было принято решение о проведении ряда манипуляций лечебного плазмафереза у пациентов с COVID-19-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонией в условиях ОРИТ. Информированное согласие пациентов было получено.

Заключение

Раннее включение в комплексную терапию пациентов с COVID-19-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонией автоматического плазмафереза, с учетом особенностей течения патологического процесса, является безопасной и эффективной медицинской технологией, которая приводит к стабилизации гемодинамических показателей, нивелированию выраженности дыхательной недостаточности, что давало возможность избежать перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких.

Финансирование

Финансовой поддержки со стороны фирм-производителей лекарственных препаратов, медицинского оборудования и материалов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Исследование одобрено этическим комитетом 432 ордена Красной Звезды Главного военного клинического медицинского центра Вооруженных Сил Республики Беларусь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирковский ВВ. Физико-химические методы коррекции гомеостаза. Москва, РФ: Русский врач; 2012. 216 с.
2. Москвин СВ, Федорова ТА, Фотеева ТС. Плазмаферез и лазерное осветивание крови. Москва-Тверь, РФ; 2018. 416 с.
3. Kumar P, Ahmad MI, Sangam S. Plasmapheresis: A new strategy in the treatment of COVID- 19. *Pharm Sci.* 2020;26(Suppl 1):S82-S83. doi: 10.34172/PS.2020.55
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:38-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
6. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
7. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2002 Oct;28(10):1434-39. doi: 10.1007/s00134-002-1410-7

REFERENCES

1. Kirkovskii VV. Fiziko-khimicheskie metody korrektsii gomeostaza. Moscow, RF: Russkii vrach; 2012. 216 p. (In Russ.)
2. Moskvina SV, Fedorova TA, Foteeva TS. Plazmaferes i lazernoe osvechivanie krvi. Moscow-Tver', RF; 2018. 416 p. (In Russ.)
3. Kumar P, Ahmad MI, Sangam S. Plasmapheresis: A new strategy in the treatment of COVID- 19. *Pharm Sci.* 2020;26(Suppl 1):S82-S83. doi: 10.34172/PS.2020.55
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:38-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
6. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
7. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 2002 Oct;28(10):1434-39. doi: 10.1007/s00134-002-1410-7

Адрес для корреспонденции

220123, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Машерова, д. 26,
432 Главный военный клинический
медицинский центр Вооруженных
Сил Республики Беларусь,
тел. моб.: +375 (29) 755-77-62,
e-mail: tds2006@yandex.ru,
Третьяк Дмитрий Станиславович

Сведения об авторах

Третьяк Дмитрий Станиславович, к.м.н., начальник центра переливания крови, 432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0002-2731-4777>.
Абдин Константин Александрович, начальник отделения интенсивной терапии и реанимации, 432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0001-60-76-6495>
Макаров Александр Анатольевич, заместитель начальника, начальник медицинской части, 432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0003-0804-4422>.
Трухан Алексей Петрович, к.м.н., доцент, ведущий хирург медицинской части, 432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0001-7422-8014>
Добрянцев Александр Иванович, заведующий отделением гравитационной хирургии крови, 432 Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь.
<http://orcid.org/0000-0002-0291-9593>

Информация о статье

*Поступила 14 августа 2020 г.
Принята в печать ? 2021 г.
Доступна на сайте 1 марта 2021 г.*

Address for correspondence

220123, Republic of Belarus,
Minsk, Masherov Avenue, 26,
432 Main Military Clinical Medical
Center of the Armed Forces
of the Republic of Belarus,
tel. mob.: +375 (29) 755-77-62,
e-mail: tds2006@yandex.ru,
Tratsiak Dmitry Stanislavovich

Information about the authors

Tratsiak Dmitry S., PhD, Head of the Blood Transfusion Center, 432 Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0002-2731-4777>.
Abdin Konstantin A., Head of the Intensive Care Unit, 432 Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0001-60-76-6495>
Makarov Alexandr A., Deputy Head, Head of the Medical Unit, 432 Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0003-0804-4422>.
Trukhan Alexey P., PhD, Associate Professor, Leading Surgeon of the 432 Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0001-7422-8014>
Dobryanets Alexandr I., Head of the Gravitational Blood Surgery Unit, 432 Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.
<http://orcid.org/0000-0002-0291-9593>

Article history

*Arrived: 14 August 2020
Accepted for publication: ? 2021
Available online: 1 March 2021*